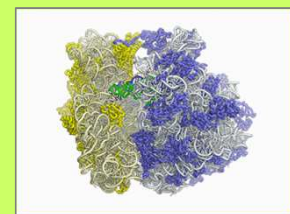
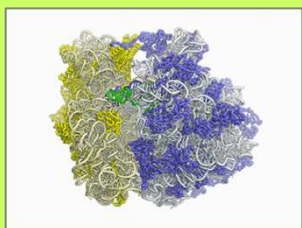


Anémie de Blackfan-Diamond: Traitements de référence & modalités de suivi

Pr. Thierry Leblanc

thierry.leblanc@aphp.fr

**XXIII^{ème} Journée de l'AFMBD
Cabourg**



ABD : options thérapeutiques classiques

- 1) Transfusions
- 2) Corticothérapie
- 3) Greffe de CSH

± leucine

ABD : transfusions



Seuil et rythme à adapter à chaque pt

- seuil classique : 7 à 8 g/dL

NB: seuil maintenant recommandé: **9g**; paramètre clé: QOL

- rythme : 4 à 12 transfusions / an
- le plus souvent/4 semaines (3 à 5)
- moins si réticulocytose non nulle

Produits : CGR phénotypés

NB : si 1^{ère} transfusion avant tout phénotype élargi: faire un groupage génétique

Surveillance : immunologique et virale (*vaccination anti-VHB*)
: surcharge en fer +++

ABD : transfusions (2)

Indications:

- **12 aux 15 premiers mois de vie**
- **Patients corticorésistants ou corticodépendants à une posologie trop élevée**
- **Patients ayant des effets secondaires de la corticothérapie**
- **Préférence du patient...**

ABD & Chélation du fer

Chélation insuffisante



**Toxicité du fer
sur les organes**



Hyperchélation

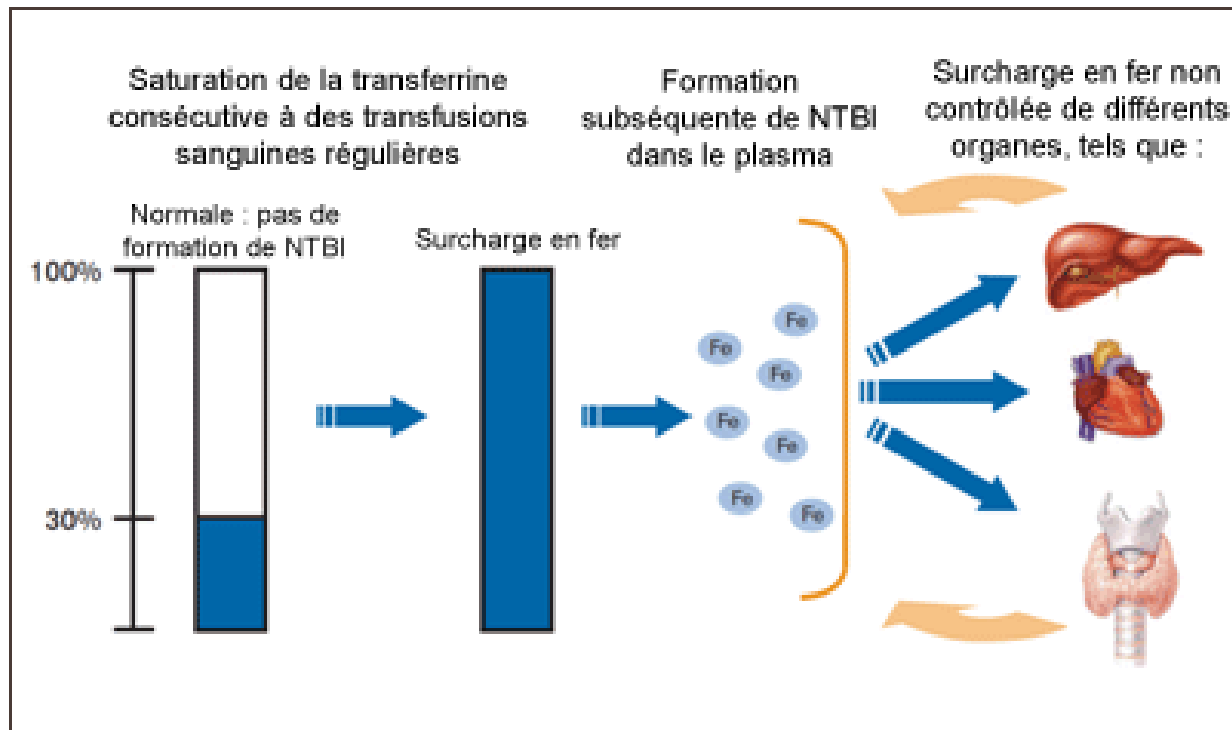


**Toxicité
des chélateurs**

Surcharge + importante que les autres patients dépendant des transfusions

NTBI (*Non transferrin bound iron*)

Fer non lié à la transferrine



Forme toxique du fer:

- libérée dès que CDS > 60-70%
- Fréquent +++ dans l'ABD

Bonne nouvelle: contrôle si prise de chélateur

Argument pour donner un traitement tous les jours

ABD : chélation: produits

- **déféroxamine** (DESFERAL®) : 50 à 60 mg/kg/j (enfants < 3 ans: max: 30 mg/kg)
 - donnée 5 à 7j sur 7
 - perfusion SC sur 8 à 12h voire +
 - problème d'observance...
- **déféripone** (FERRIPROX®) : 75 mg/kg/j
 - cpm sécable à 500 mg
 - à donner tous les j en 3 prises/j
 - toxicité principale: agranulocytose +++
- **déférasirox** : 14 à 28 mg/kg/j
 - cpm péliculés à 90, 180 & 360 mg
 - prise unique (?)
 - toxicité principale : rénale +++ (tubulaire & glomérulaire)
: rares cas d'atteintes hépatique sévères

DFP & agranulocytose:
Risque ↗ chez ABD: 10%
Réversible
Indications à peser +++

Chélation : modalités (1)

A débiter pour une ferritine entre 500 et 1000 $\mu\text{g/l}$

ABD: problème spécifique des tout-petits:

- Surcharge en fer très précoce chez les enfants ABD
- Pas d'AMM pour le déférasirox en dessous de 2 ans + acceptabilité
- Déféroxamine + toxique (croissance): ne pas dépasser 30 mg/kg/j

Adaptation des doses:

- à discuter au bout de 3 mois
- augmenter par paliers si besoin (+++ Exjade) / discuter association
- ne pas non plus surchélater \Rightarrow si ferritine basse (> 500 sur 2 prélèvements à 1 mois d'intervalle: arrêt transitoire puis reprise à dose $<$

Chélation : modalités (2)

Surveillance +++ :

- efficacité: taux de ferritine, IRM foie & cœur

NB1: 1^{ère} IRM: à faire dès que possible sans AG (5 à 6 ans) voire sous AG si problème de contrôle de la surcharge en fer

NB2: être réactif +++: discuter augmentation tous les 3 mois si la ferritine monte (& inversement...). Discuter association de 2 chélateurs si besoin

- retentissement de l'hémochromatose: endocrinologique surtout

- toxicité (selon agent) : NFS, BH, BR avec clairance, OPH, audition,...

Penser à l'adhésion au traitement du pt

Adhésion thérapeutique

Vrai problème lors de la PEC des pts ABD transfusés

AJA +++



Lourdeur +++ du traitement chélateur:

- 👉 Education thérapeutique du pt
- 👉 Faire participer le pt aux choix thérapeutiques

Chélation: suivi de la surcharge en fer

1) Bilan martial: ferritine & CDS de la transferrine:

- CDS: surtout utile en début de programme transfusionnel et chez les patients très bien chélatés
- ferritine: à faire « tous les mois », juste avant une transfusion, dans le même laboratoire

2) IRM:

- hépatique & myocardique
- tous les 12 à 24 mois selon degré de surcharge

Hémochromatose: suivi en IRM

Surcharge débutante:

👉 Foie +++:

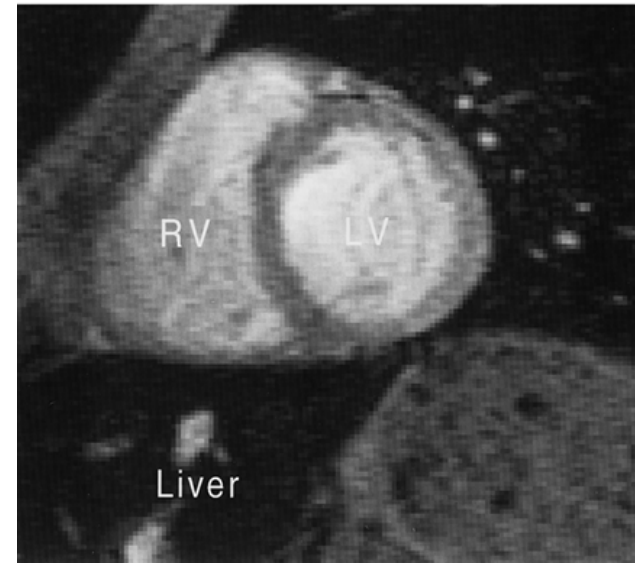
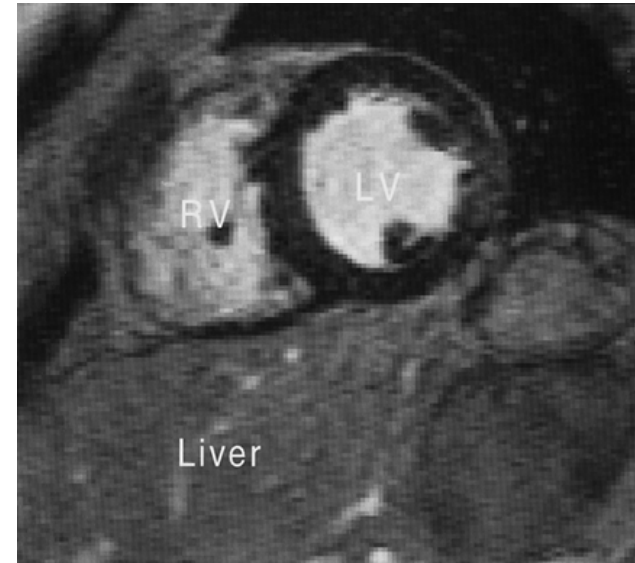
FDC avec mg/l
: diviser par 18

| | |
|-------------------|---------------------------|
| Normal | : < 36 $\mu\text{mol/g}$ |
| Faible surcharge | : < 125 $\mu\text{mol/g}$ |
| Surcharge marquée | : < 350 $\mu\text{mol/g}$ |
| Surcharge majeure | : > 350 mol/g |

👉 Cœur: en théorie: atteinte
chronologiquement décalée

Grave si $T2^* < 10$ à 12 ms

NB: reco. actuelles: maintenir $T2^* > 20$ ms voire 25



Surcharge en fer: objectifs

Thalassémies majeures PNDS 2021

Chélation:

Débuter si ferritine > 1000 µg/L

Maintenir taux < 1000 µg/L

IRM: maintenir:

- CHF entre 3 et 7 mg Fe/g foie (soit 53 à 125 µmole/g)
- T2* (myocarde) > 20 ms

NB: bi-thérapie DFP+DFP si T2 < 10 ms ou altération fonction VG*

Hémochromatose génétique Reco. internationales 2018.

MEP des saignées si:

- Ferritine > 200 µg/L (F) ou 300 (H)
- CST Tf > 45%

Maintenir taux < 50 µg/L

DBA guidelines (2023):

Ferritine abaissée à 500 µg/L
IRM normales

Conduite de la chélation

A adapter à chaque patient & tous les 3 à 4 mois

A adapter & modifier au cours du temps: augmenter ou baisser l'intensité du traitement selon le degré de surcharge

« Alternance » de chélateur possible

Besoin d'une association de 2 chélateurs fréquente (selon intensité du support transfusionnel....)

Patient avec une surcharge en fer: les 6 questions à se poser à chaque consultation

1. Apports transfusionnels: OK?

2. Evaluation de la surcharge en fer?

☞ (CDS Tf)

☞ Evolution ferritine

☞ IRM: de quand date la dernière IRM? Résultat? A contrôler?

3. Chélateur bien toléré?

4. Adhésion thérapeutique?

5. Faut-il adapter la posologie?

- Non contrôle:

☞ discuter association +++

- Ferritine basse:

☞ attention à l'hyperchélation!

6. Retentissement clinique de l'hémochromatose? De quand date la dernière évaluation?





Attention à l'hyperchélation!



« Problème de riches »....

TOUS les chélateurs sont plus toxiques pour des taux bas de ferritine: les posologies sont à adapter régulièrement au degré de surcharge en fer; typiquement: ↗ ⇒ ⇒ ⇒ ↘

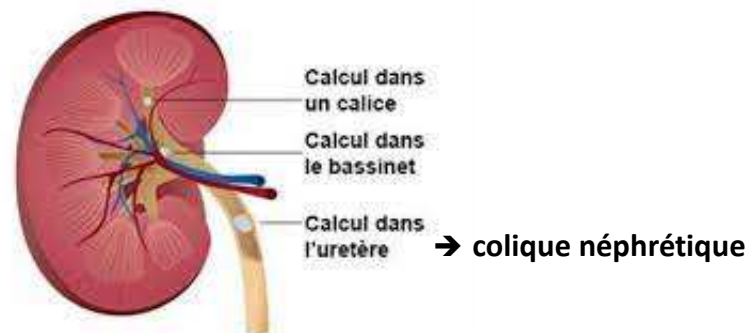
Situation difficile: ferritine basse mais surcharge tissulaire encore élevée.

Maintien chélateurs si ferritine < 500 mais > 300 µg/l possible mais à dose réduite et sous surveillance rapprochée

Ex de pb: hypophosphorémie
& lithiase rénale sous EXJADE



Calculs rénaux



ABD & corticoïdes

Mécanisme d'action reste mal compris

Pas de corrélation génétique formelle établie

L'ABD est un maladie unique en ce qui concerne:

- La sensibilité à de TRES faibles doses**
- La durée de prescription**

ABD corticothérapie: principes

Test systématique dès que l'enfant a > 1 an

Posologie initiale: forte : 2 mg/kg/j; si CS: réponse réticulocytaire rapide : au 8^{ème}/10^{ème} jour

Corticosenibilité INITIALE : 70% à 80% des pts

Décroissance lente ensuite: objectif :

- Consensus actuelles: posologie maximale: 0,3 mg/kg/j
- A l'idéal: < 0,15 mg/jg/j

Dose minimale définie: passer 1j sur 2 ?

ABD : il existe en fait 4 profils de réponse à la corticothérapie

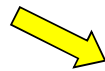
Corticosen­sibles:

- « vrais » corticosensibles: doses « homéopathiques »: < 0,10 mg/kg/j
- corticosensibles médiocres voire à minima...: maintien A DISCUTER

Corticodépendants à dose élevée: **NE PAS INSISTER!**



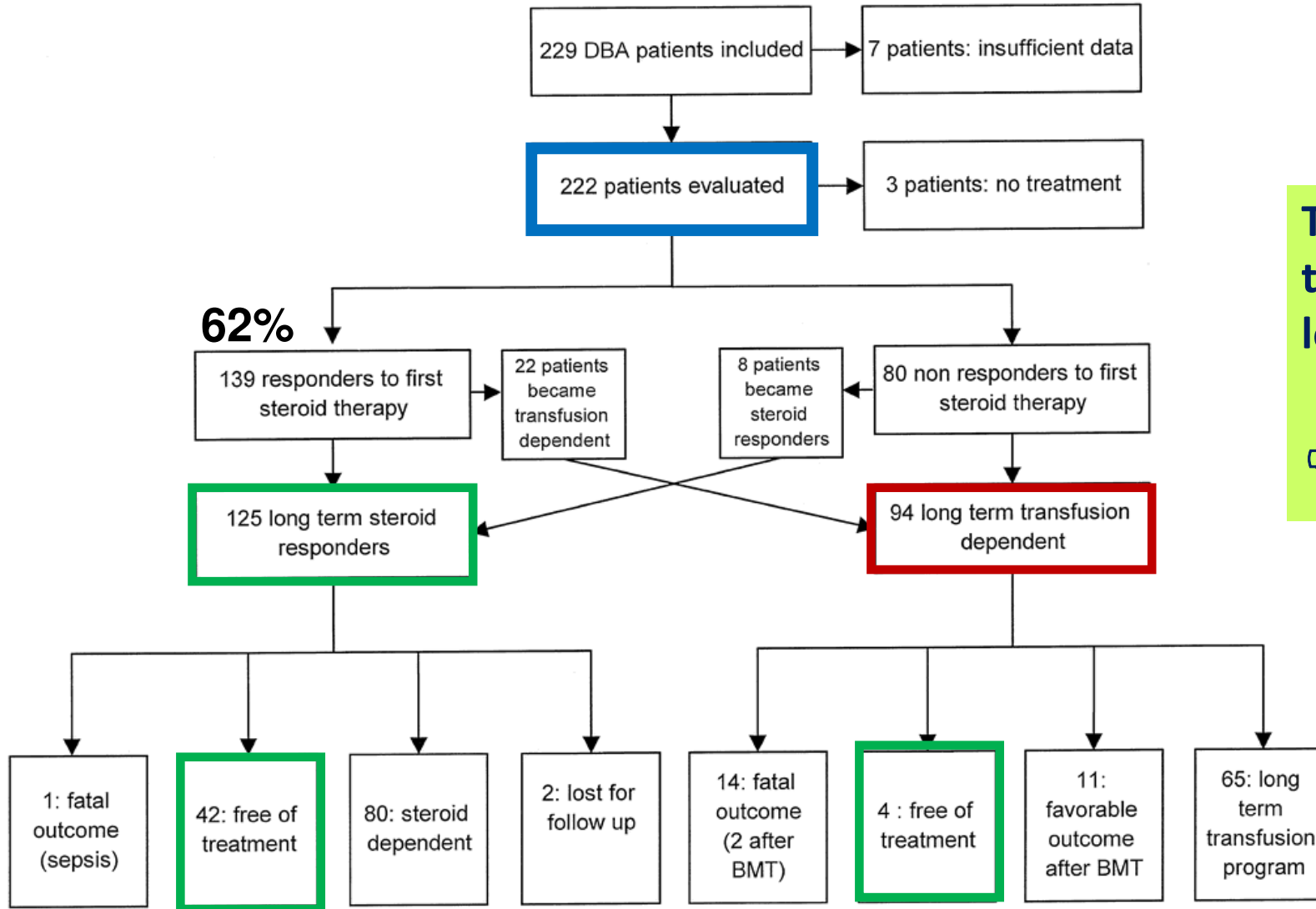
Corticorésistants



Au total :

40% des pts sont dépendants des transfusions au long cours

ABD : évolution dans le temps de la corticosensibilité



Taux d'indépendance thérapeutique chez les pts sous corticoïdes:

 **30%**

Corticothérapie des pts adultes

Sensibilité diminuée au cours du temps?

Tolérance varie aussi avec l'âge:

- co-morbidités
- Effets secondaires
- Taux d'Hb insuffisants

👉 Retour aux transfusions, par choix ou imposé, non exceptionnel

Corticothérapie: quand l'arrêter?

Patients recevant une très faible dose et avec NFS normale?

(Hb & VGM...)

Certaines périodes de la vie:

- **pré-adolescence: pour favoriser la poussée de croissance**
- **Grossesse**

Perte d'efficacité

Effets secondaires

Choix du patient

Allogreffe de moelle

Tendance à l'augmentation des indications ces dernières années avec récemment indication des greffes avec des MUD 10/10

Problématique propre à toute maladie génétique si donneur intra-familial + difficulté spécifique: concept de « porteur sain »

Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond-Blackfan anemia



Brigitte Strahm,¹ Felicia Loewecke,¹ Charlotte M. Niemeyer,¹ Michael Albert,² Marc Ansari,³ Peter Bader,⁴ Yves Bertrand,⁵ Birgit Burkhardt,⁶ Lydie M. Da Costa,⁷ Alina Ferster,⁸ Alexandra Fischer,¹ Tayfun Güngör,⁹ Bernd Gruhn,¹⁰ Ina Hainmann,¹¹ Friedrich Kapp,¹ Peter Lang,¹² Ingo Müller,¹³ Ansgar Schulz,¹⁴ Amina Szvetnik,¹ Marcin Wlodarski,¹ Peter Noellke,¹ Thierry Leblanc,¹⁵ and Jean-Hugues Dalle¹⁵

N = 70 greffes entre 1985 & 2017 (3/4 après 1999)

Age médian à la greffe : 5,5 ans [0,9-17,3]

MSD: 64%

👉 cGFS: 87% et 94% après 2000

👉 Pas de différence MDS et MUD 10/10

**NB: après 2000: aucun décès
et aucune GVH sévère**

Allogreffe de moelle (2)

Indications

Consensus actuel:

- **Enfant non corticosensible; greffer si possible avant l'âge de 10 ans (au mieux 3 à 5 ans)**
- **Plus rarement:**
 - **Surcharge en fer incontrôlable**
 - **Evolution clonale (tout type de donneur possible...)**

Allogreffe de moelle

Bénéfices

Correction de l'anémie

Elimination ensuite facile de la surcharge en fer

Prévention:

- **Du risque d'évolution clonale**
- **Du risque d'évolution vers un déficit B**

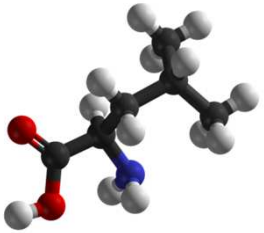
Risques

Complications de la greffe:

- **aiguës: toxicité du conditionnement, infections, GVHa, décès...**
- **Chroniques: GVHc**

Séquelles de la greffe

Augmentation du risque de cancer?



Faut il utiliser la Leucine?

Evidences pré-cliniques: *in vitro*, modèles animaux...

Toujours très peu de données cliniques:

- 1^{ère} publication date de 2008 avec un unique enfant en RP...
- 2^{ème} publication en 2020: essai clinique fait aux US



L-leucine improves anemia and growth in patients with transfusion-dependent Diamond-Blackfan anemia: Results from a multicenter pilot phase I/II study from the Diamond-Blackfan Anemia Registry

N = 55 screening: 43 retenus pour l'étude

Analyse 1) de la réponse hématologique

- «RC»: maintien d'une Hb \geq 9 g/dL
- «RP»: élévation des RT sans Hb \geq 9 g/dL

2) de la croissance P & T

(Vlachos & al)

2 RC (dont 1 muté *RPL35a*)

Garçon 9 ans

TD depuis l'âge de 1 mois

M9: Hb: 13,2 g/dL (RT 1%)

3 ans: Hb: 11 à 12 g

Garçon 16 ans

CD puis TD depuis l'âge de 12 ans

M9: Hb: 8,7 à 9,5 g/dL

(RT 0,9 à 1,9%)

5 «RP» (dont 1 muté *RPS17*)

Corticosenibilité: 2 CS, 2 CR & 1?

Age: 2 à 43 ans

Augmentation des RT: de 0,1/0,7% à 1,7/4%

NB: 1 pt a repris de la leucine 1 an après la fin de l'essai, a répondu de nouveau et est indépendant des transfusions depuis 2 ans

Croissance staturo-pondérale

Evaluée pour les 25 pts avec potentiel de croissance
(filles < 16 ans & garçons < 18 ans)

Croissance pondérale: accélérée pour 9 pts (6 < 9 ans): en médiane: 3,9 percentile [1,8-8,4]

Croissance staturale: accélérée pur 11pts (7 < 9 ans): médiane: 3,5 percentile [1,8-8,4]

+ amélioration état général, énergie,...

En conclusion: faut-il prendre de la leucine?

Très peu de réponse hématologique « vraies »
(+ probables si passé de corticosensibilité?)

Effet sur l'état général et la croissance apparaissent plus réguliers en particulier chez les petits enfants

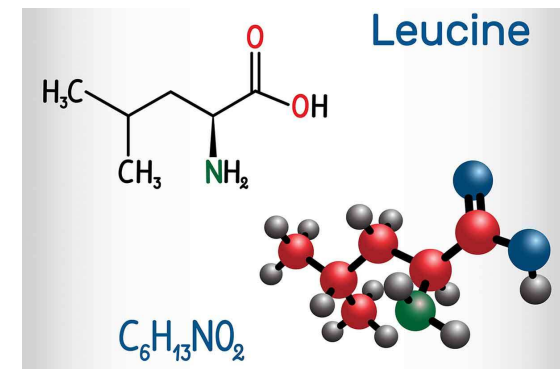
Bien toléré

Pourquoi pas?

Période pré-pubertaire?

Leucine en pharmacie +++

A discuter: posologie?



Suivi d'un patient ABD

Un des points qui va être le plus détaillé dans les prochains guidelines

Suivi forcément pluri-disciplinaire (avec un chef d'orchestre...)

Variable principalement selon:

- **Age**
- **Statut hématologique**
- **Traitement en cours ou passé**

Nécessité de consultations dédiées au suivi (pas uniquement HDJ...)



Consensus international

Consensus...

Plutôt maximaliste néanmoins

Suivi global (1)

Rationnel

Surveillance & recommandations

HEMATOLOGIE

Tout patient (y compris en indépendance thérapeutique)

But: suivre les variations des comptes (Hb, autres lignées): infection virale, médicament, SMD/LAM

- NFS & réticulocytes réguliers (au moins 1/an si pt en IT)
- Myélogramme si: aggravation inexpliquée de l'anémie, réticulocytose paradoxale, baisse des PNN ou des plaquettes, anomalies au frottis de sang

Patient sous CT

Suivi de l'efficacité (Hb & réticulocytes) et toxicité du traitement (cf. Table 8)

- NFS tous les 3 à 4 mois si pt stable
- Suivi vitamine D
- Vitamine D & calcium comme indiqué
- Antiacides ou antisécrétoires si besoin

Suivi global (2)

Rationnel

Surveillance & recommandations

HEMATOLOGIE

Patients sous corticoïdes
Suivi endocrinologique

- Information sur interaction CT & pilule
- Suivi répété des ES des CT
 - Syndrome métabolique: 1/an
 - OPH: examen du cristalin
 - OS: (densitométrie), discuter bisphosphonates si ostéoporose sévère
 - Explorer les douleurs osseuses en pregnant en compte le risqué d'ostéonécroses (+ OS); IRM Si besoin

Suivi global (3)

Rationnel

Surveillance & recommandations

HEMATOLOGIE

Patients transfusés/chélatés:
Suivi qualité du support transfusionnel (nadir Hb pré-transfusion) & toxicités (Table 9)

- Avant chaque transfusion: NFS-RT & RAI
- Ferritine & saturation transferrine régulièrement: tous les 1 à 3 mois (avant transfusion) ; pour suivre les tendances
- Suivi biochimique: transaminases, créatinine, électrolytes (phosphore si DFX) sérologies virales (VIH, hépate B/C)
- IRM tous les ans ou moins selon le degré de surcharge:
 - Foie: détermination de la CHF
 - Myocarde: T2*
- Coeur: échocardiographie, ECG & IRM évaluation tous les 1 à 3 ans selon surcharge. Holter si T2* abaissé. NB: si atteinte cardiaque: discuter association de chélateurs dont DFP
- Pancréas/hypophyse/thyroïde/parathyroïde: suivi endocrinologique
- Hormone de croissance si indiqué
- Aide à la procréation si indiqué

Suivi global (4)

Rationnel

Surveillance & recommandations

HEMATOLOGIE

Pts avec surcharge non contrôlée

- Ajuster les doses, combiner 2 chélateurs, promouvoir l'adhésion thérapeutique, interactions avec les associations de patients

Pts sous DFO: suivi ES: surdité, ostéopenie, lithiases rénales

- Ostéodensitométrie: 1 tous les 1 à 3 ans
- Audiogrammes & suivi OPH/ 1/an
- Echo. rénale
- Si ferritine basse: risque augmenté de toxicité

Pts sous DFX: suivi toxicité rénale (glomérulaire, tubulaire), hépatique gastro-intestinale (tolérance)

- Suivi biologie rénale & hépatique: ++ après adaptation des doses, suivi ECHO rénale,
- Audiogramme & suivi OPH: 1/an
- Si ferritine basse: risque augmenté de toxicité

Suivi global (5)

Rationnel

Surveillance & recommandations

HEMATOLOGIE

Pts sous DFP: risque de neutropénie/agranulocytose

- NFS/semaine au début & si fièvre, suivi NFS
- Education du patient +++ (drug passport for emergencies)

Pts transplantés:

- Suivi standard. Tenir compte d'un risque de cancer plus élevé.

IMMUNOLOGIE / INFECTIONS

Hypogammaglobulinémie,
Lymphopénie, infections récurrentes

- Ig G, A, M & comptes lymphocytaires: 1/an?
- Réponses AC, vaccins préventifs, IgIV si indiqué
- Si lymphopénie T sévère: considérer prophylaxie du pneumocystis jirovecii. Autres prophylaxies si indiqué
- Sérologies virales: 1/an : hépatites B/C, VIH

Infections liées aux transfusions

Vaccinations

- Pas de CI aux vaccins: Hépatite B +++ si transfusé; vaccins vivants: 1ère dose avant prednisone; autres: à discuter selon dose des CT
- Si patient avec hypogammaglobulinémie sévère: cf. réponses AC

Suivi global (6)

Rationnel

Surveillance & recommandations

ONCOLOGIE

- Tumeurs solides, SMD/LAL**
- Education du patient, mesures générales (éviter alcool, tabac, exposition aux toxiques,...)
 - Suivre les mesures recommandées pour la population générale
 - Colonoscopies à partir de 20 ans et plus tôt si ATCD de greffe; tous les 5 ans ou plus si indiqué.
 - Myélogramme si indiqué
 - Exploration des douleurs osseuses; IRM au moindre doute

Suivi global (7)

Rationnel

Surveillance & recommandations

Reproduction

Génétique (transmission AD)

- Education du patient & conseil génétique
- PMA avec DPI et DPN à proposer si désir d'enfant

Grossesses: classes HR

- Intensifier avant la chélation si possible
- Maintenir aux d'Hb > 105 g/l pendant la grossesse
- Dépister malformations & hydrops foetalis
- Suivre recommandations établies

Conclusion

Suivi complexe, variable au cours du temps & selon les traitements

Guidelines : document opposable dès qu'elles seront publiées



PNDS spécifique?

Fin 2023?

MEP d'un carnet de suivi pour les patients?



Merci pour votre attention

thierry.leblanc@aphp.fr

MaRIH network: Reference centres for rare Immunological and hematological diseases



Patients associations



AMSAO



Anémie de Blackfan-Diamond en France

- Site pédiatrique: **Mony FAHD, Jean-Hugues DALLE & Thierry LEBLANC**
- Site adulte: **Flore SICRE de FONTBRUNE & Régis PEFFAULT DE LATOURL**
- Laboratoire (génétique & recherche): **Lydie DA COSTA**
- **OFABD: Isabelle MARIE**



Reconnue par le Ministère de la Santé

